

EIN KOMPLEXES KARDIO-VASKULÄR-GENITALES MISSBILDUNGSSYNDROM

— Klinischer Befund bei fluoreszenzmikroskopischem
Y-Screening von 366 Neugeborenen —

Wolfgang Piniek

1975

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. H. S p i e s s

EIN KOMPLEXES KARDIO-VASKULÄR-GENITALES
MISSBILDUNGSSYNDROM

- Klinischer Befund bei fluoreszenzmikroskopischem Y-
Screening von 366 Neugeborenen -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Piniek

aus

Nassau/Lahn

1 9 7 5

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. J.-D. M u r k e n
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. S p i e s s
Dekan: Prof. Dr. W. S p a n n
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1975



Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Literaturübersicht "Klinische Befunde bei gonosomalen Chromosomenaberrationen"
 - 2.1. Turner-Syndrom
 - 2.2. Gonadendysgenese
 - 2.2.1. Reine Gonadendysgenese
 - 2.2.2. Gemischte Gonadendysgenese
 - 2.2.3. Mosaikbefunde
 - 2.3. Testikuläre Feminisierung
 - 2.4. Klinefelter-Syndrom
 - 2.5. YY-Syndrom
 - 2.6. X-Y-Translokation
3. Eigene Untersuchungen
 - 3.1. Methodik und Material
 - 3.1.1. Zytogenetische Untersuchung "Y-Screening"
 - 3.1.2. Nachweis des Y-Chromosoms in formalinfixiertem postmortalen Gewebe
 - 3.2. Auswertung
 - 3.2.1. Ergebnisse der unter 3.1.1. und 3.1.2. beschriebenen Untersuchungen
 - 3.2.1.1. "Y-Screening"
 - 3.2.1.2. Chromosomenanalysen
 - 3.2.1.3. Postmortaler Y-Nachweis
 - 3.2.2. Klinischer Befund (S. Andrä)
 - 3.2.2.1. Genetische Situation
 - 3.2.2.2. Perinatale Anamnese
 - 3.2.2.3. Sektionsbefund
 - 3.2.2.4. Histologische Organbefunde
 - 3.2.2.5. Ergebnis der Elternuntersuchung
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Erst seit 1956 durch die Arbeit von TJIO und LEVAN (-48-) wissen wir, daß der Mensch 46 Chromosomen besitzt, 44 Autosomen und 2 Gonosomen (XX oder XY). Einen großen technischen Fortschritt auf dem Gebiet der Zytogenetik brachten die Beobachtungen von MOORHEAD und Mitarbeitern, die 1960 eine Methode der Präparation von Leuko- und Lymphozytenkulturen angaben, durch die es möglich war, Chromosomen in den durch Phytohämagglutinin provozierten Mitosen peripherer Leukozyten zu untersuchen (-30-). In den folgenden Jahren waren weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Zytogenetik bescheiden. Man mußte sich zwangsläufig auf die Beschreibung und Klassifizierung entdeckter Aberrationen beschränken.

1969 konnten CASPERSSON et al. nachweisen, daß sich unterschiedliche Chromosomenbezirke bei "Vicia faba" selektiv und offenbar spezifisch anfärben, wenn man sie mit Acridinfarbstoffe behandelt (Quinacrine mustard, Quinacrine hydrochlorid und andere). Diese spezifische Anfärbbarkeit der Chromosomenregionen in der Metaphase zeigte sich in der Fluoreszenzmikroskopie (-4-). Wenig später konnten CASPERSSON, ZECH und JOHANSSON mit dergleichen Färbemethode bei menschlichen Metaphasechromosomen ein konstantes und reproduzierbares Bandenmuster (pattern) nachweisen, daß für jedes Chromosom charakteristisch ist und somit zur Chromosomenidentifizierung und Zuordnung homologer Chromosomen dienen kann (-6-). Eine besonders starke Fluoreszenz zeigte der distale Teil des langen Armes des Y-Chromosoms, sowohl in der Metaphase als auch in der Interphase (-36-). Er hob sich als hell leuchtender "spot" von der schwachen Fluoreszenz des umgebenden Chromatins im Zellkern ab. PEARSON et al. bezeichneten ihm als "male chromatin body" oder "fluorescent body (F-body)". Bei Individuen mit 2 Y-Chromosomen entdeckten sie 2 F-bodies, bei solchen ohne Y-Chromosom fehlte die profilierte, punktförmige Fluoreszenz im Nucleus (-36-). Nach all den bisher veröffentlichten Untersuchungen besteht kein Zweifel über die Identität von F-body und Y-Chromosom.

CASPERSSON et al. nehmen an, daß die stärkere Anfärbbarkeit

des distalen Teils des langen Y-Armes darauf beruht, daß hier das Quinacrin-hydrochlorid (Synonym: Atebrin oder Mepacrin) in dieser heterochromatischen Region des Chromosoms Ionenbindungen eingeht mit den Phosphatgruppen in einer oder beider Ketten der DNA (-5-).

Durch die selektive Anfärbbarkeit des Y-Chromosoms mit Acridinderivaten in Metaphase und Interphase ist es leicht möglich, Abweichungen vom normalen gonosomalen Karyotyp zu diagnostizieren. Daher ist diese Methode gut dazu geeignet, größere Kollektive auf numerische gonosomale Aberrationen zu untersuchen. MAJEWSKI et al. benutzten 1971 für ihre Untersuchungen Zellen der Mundschleimhaut, fetale Zellen und weiße Blutzellen (-28-). Mundschleimhautzellen oder "buccal smears" wurden auch von HELLWEG-FRÜND et al. 1972 (-15-) sowie von PEARSON und BOBROW 1970 (-36-) untersucht. GREENSHER et al. verwendeten 1971 (-13-) sowie 1972 (-14-) Zellen aus der Nabelschnur (Wharton'sche Sulze). OLESKE et al. (-34-) untersuchten 1971 Blutzellen, während SCHWINGER et al. (-43-) 1970 Haarwurzelzellen als Untersuchungsmaterial benutzten. KHUDD und BENIRSCHKE (-19-), ROOK et al. (-40-) sowie GREENSHER und Mitarbeiter (-12-) beschrieben die erfolgreiche Durchführung dieser Y-Fluoreszenzmethode bei Fruchtwasserzellen zur pränatalen Geschlechtsdiagnostik.

Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe,

1. Anwendung und Ergebnisse der Atebrinfärbemethode zur Identifizierung von Y-Chromosomenaberrationen bei einer auslesefreien Serie von 366 Neugeborenen an Nabelschnurmateri-
al zu referieren.
2. die klinischen Befunde einer im Rahmen dieses "Y-Screenings" entdeckten Anomalie zu beschreiben und eine Klassifizierung nach in der Literatur beschriebenen Aberrations-Syndromen zu versuchen.

2. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

2.1. Das Turner-Syndrom

Im Jahre 1938 beschrieb TURNER ein Syndrom mit sexuellem Infantilismus, pterygium colli, cubitus valgus und Kleinwuchs (-50-). 1954 konnten u.a. POLANI et al. zeigen, daß die Trägerinnen dieses Syndroms chromatinnegativ waren (-39-). Erst 1959 stellten FORD et al. durch Chromosomenanalyse in Knochenmarkszellen fest, daß die Patientinnen mit dem Turner-Syndrom 45 Chromosomen mit nur 1 X-Chromosom besitzen (-10-). Der Karyotyp 45,XO ist durch non-disjunction in der Oogenese oder Spermatogenese entstanden. Der genetische Defekt kann verschieden ausgeprägt sein. Folgende Varianten sind möglich: nur Teile des zweiten X-Chromosoms sind verloren gegangen (Karyotyp 46,XXq-; 46,XXp-), es hat sich ein Ringchromosom gebildet (46,XXr), Entstehung eines Isochromosoms aus den langen Armen des X-Chromosoms (46,XXq1). Nach VALENTINE begründen manche Autoren das klinische Symptom der Kleinwüchsigkeit mit dem Verlust des kurzen Armes des X-Chromosoms, das damit zu einem Deletionschromosom wird (-51-).

PELZ und MIELER geben an, daß etwa ein Fünftel der Patientinnen mit Turner-Syndrom X-chromatinpositiv sind. Dabei sollen die Mosaikformen 45,XO/46,XX oder Doppelmosaike überwiegen (-37-). Mosaikformen spielen eine große Rolle beim Turner-Syndrom. Sie leiten phänotypisch zum Hermaphroditismus über.

Nach CARR entwickeln sich nur 2% der Zygoten mit der Chromosomenkonstitution XO zu lebensfähigen Feten, die dann auch als lebende Kinder geboren werden, während die übrigen 98% der Fälle eines XO-Karyotyps durch Fehlgeburt verlorengehen (-51-). CARR gibt die Häufigkeit des Turner-Syndroms mit 1 auf 2.500 Geburten an, während OVERZIER ein Verhältnis von 1:4000 annimmt (-35-).

Die beiden hervorstechenden klinischen Symptome des Turner-Syndroms sind der Kleinwuchs und die Gonadendysgenese (Fehlen funktionsfähiger Ovarien). Beide Symptome wurden bereits 1768 von MORGAGNI in Padua beschrieben. Die Gonadendysgenese tritt auf bei Defizienz des ganzen X-Chromosoms, als auch bei Verlust des kurzen oder langen X-Armes, während die Kleinwüchsigkeit

bei totalem oder partiellem Verlust des langen Armes eines X-Chromosoms fehlt.

Als weitere klinische Merkmale finden wir beim Vollbild des Turner-Syndroms ein Lymphoedem an Händen und Füßen während der ersten Wochen und Monate nach der Geburt, ein tiefer bis ins Genick reichender Haaransatz, die als Flügelfell oder "pterygium colli" bezeichnete üppige Hautfalte am Hals, weit auseinanderliegende Brustwarzen, schildförmiger Thorax, abnorme, mitunter typische Dermatoglyphen. Andere nicht immer obligate klinische Symptome sind angeborene kardiovaskuläre Anomalien (Aortenisthmusstenose in 25% der Fälle eines Turner-Syndroms), Mißbildungen der Finger und Zehen, Pigmentnaevi, Epikanthus der Augen, Nieren- und Ureteranomalien (Kuchenniere, Hufeisenniere, gedoppeltes Nierenbecken), Gehörschwäche, hoher Gaumen, fliehendes Kinn, schlechter Zahnschluß, Knochenbaufekte, allgemeine Osteoporose, Teleangiektasien der Haut und des Darmes, Neigung zu Keloidbildung (-29, 35, 37, 51-).

2.2. Gonadendysgenese

Die Gonadendysgenese ist definiert als das morphologische Resultat einer pathologischen Gonadenentwicklung bei phänotypisch weiblichem Habitus (nach Grumbach und Mitarbeiter 1957). Die Störung in der Keimdrüsenentwicklung beruht entweder auf einer mangelhaften Differenzierung oder einer späteren Regression noch normal angelegter Gonaden. So fanden SINGH und CARR 1966 bei 8 Feten mit XO Primordialgewebe in den Gonadenanlagen vor. Bei älteren Feten konnte eine relative Zunahme von Bindegewebe in den XO-Gonaden entdeckt werden (-45-). GERMAN gibt an, daß sich nach einigen Wochen und Monaten des fetalen Lebens die Follikel enthaltenden Ovarien zurückbilden und zum Zeitpunkt der Geburt oft nur noch aus follikel- und oozytenfreiem Stroma bestehen, sogenannte "Streak Gonaden" (-11-). Neben Stroma läßt sich der vom Mesonephros abgeleitete medulläre Teil des Ovarialgewebes nachweisen (-51-).

2.2.1. Reine Gonadendysgenese

Nach SOHVAL weisen die Patientinnen mit reiner Gonadendysgenese diegleiche Gonadenpathologie auf wie Individuen mit dem Turner-Syndrom. Doch fehlen die für die Turnersymptomatik charakteristischen somatischen Anomalien (-46-).

Es kommen zwei zytogenetisch unterschiedliche Formen vor: Patientinnen mit 46,XX und solche mit 46,XY-Karyotyp. Im klinischen Erscheinungsbild unterscheiden sie sich nicht. Neben der obligaten Gonadendysgenesie besteht meist eine Hypoplasie von Vagina, Tuben und Uterus und eine spärliche Brustentwicklung (-37-). Kongestionen und ein erhöhter Blutdruck kommen vor (-51-).

LUCAS und DEWHURST beschreiben 2 Patientinnen von 1,71 m Größe mit dem Karyotyp 46,XY, bei denen Streak Gonaden gefunden wurden, die aus Bindegewebe bestanden und histologisch weder als testikulär noch als ovariell identifiziert werden konnten. Die Patientinnen besaßen Vagina, Uterus, Tuben, wiesen eine primäre Amenorrhoe und fehlende Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale auf (-26-).

Die weibliche Geschlechtsdifferenzierung bei XY-Konstitution erscheint nur möglich, wenn die geschlechtsdeterminierenden Gene des Y-Chromosoms inaktiv sind, die sich nach GERMAN in der Nähe des Zentromers befinden (-11-).

2.2.2. Gemischte Gonadendysgenesie

Die von SOHVAL 1964 beschriebene "mixed gonadal dysgenesis" (-46-) macht nach PFEIFFER und Mitarbeiter 40% der Fälle eines 45,XO/46,XY-Mosaiks aus. Die asymmetrische Gonadendifferenzierung wird auch als Ovariell-testikuläre Dysgenesie bezeichnet (-38-). Meist findet man bei Patientinnen dieses Leidens ein Gonadenrudiment auf der linken Seite und ein Hodenrudiment auf der rechten Seite (-35-, -46-). So beschreibt GERMAN ein sieben Monate altes Mädchen mit Klitorishypertrophie. Ihre rechte Gonade gleicht einem Band, die linke einem Ovar, und beide enthalten histologisch dysgenetisches Hodengewebe. Das Mädchen hatte einen Karyotyp 45,XO/46,XYq+ (-11-).

Wie OVERZIER betont, sind Übergänge in der phänotypischen Ausprägung des 45,XO/46,XY-Mosaiks häufig. Verantwortlich dafür ist die Variabilität des prozentualen Anteils beider Mosaikkomponenten, die sich auch innerhalb der einzelnen Körperpartien zeigen kann (-35-).

LUCAS und DEWHURST berichten von zwei Patientinnen mit den Karyotypen 45,XO/46,XY sowie 45,XO/46,XY dic (-26-). Beide be-

sitzen Vagina, Uterus, Tuben, Streak Gonaden und leiden unter primärer Amenorrhoe sowie fehlender sekundärer Geschlechtsdifferenzierung. Die erste war von kleiner Gestalt (1,35 m), bot aber sonst keinerlei Symptome, die mit dem Turnersyndrom üblicherweise assoziiert werden. Die zweite Patientin war ebenfalls sehr klein (1,44 m) und wies ebenso keine Turner-Symptome auf. Zweidrittel der ausgewerteten Blutzellen besaßen den Karyotyp 45,XO, die restlichen 46,XY dic.

2.2.3. Mosaikbefunde

GERMAN referiert über 4 Patientinnen und 1 Patienten, die diverse Mosaikkonstellationen aufweisen und alle eine Gonadendysgenesie erkennen lassen (-11-). Folgende Mosaik wurden gefunden: 45,XO/46,XXp-; 45,XO/46,XXqi; 45,XO/46,XXqi; 45,XO/46,XY/46,XY dic; 45,XO/46,XY/46,XY dic. Wie Overzier betont auch GERMAN die phänotypische Variabilität bei Mosaikindividuen, da jedes Mosaik-Embryo ein in seiner Art einziges Mischungsverhältnis verschiedener Zellen in verschiedenen Geweben besitzt (-11-). FERGUSON-SMITH erstellte 1965 eine Synopse von 307 Fällen mit Gonadendysgenesie. Dieses Symptom war immer vorhanden, auch wenn die zytogenetischen Befunde sehr unterschiedlich waren. Es kamen u.a. folgende Mosaikformen vor: 45,XO/46,XX; 45,XO/46,XX/47,XXX; 45,XO/47,XXX; 45,XO/46,XY; 45,XO/45,Xsmall, sowie 46,XX; 46,XY; 45,Xsmall (-9-).

FERGUSON-SMITH fand Herzfehlbildungen bei 21% der Patienten mit dem Karyotyp 45,XO, in 7 % der Fälle mit dem Mosaik 45,XO/46,XX; 10% der Patienten mit 46,XX hatten Herzmißbildungen sowie 75% der Patienten mit 46,XY und sogenanntem "Male Turner-Syndrom". Mit den anderen Karyotypen waren keine Herzfehler assoziiert (-9-).

J.M. ECKERD und Mitarbeiter beschrieben den Fall eines 45,XO/46,XY/47,YYY-Mosaiks, das bei einem Neugeborenen mit doppelsinnigen äußeren Genitalien, vergrößertem Phallus mit unvollständiger Vorhaut, Urogenitalkanal mit Vagina und rudimentärem Uterus gefunden wurde. Gonaden waren nicht tastbar. Das renale System war ohne Befund. Der Karyotyp der Blutzellen zeigte ein Mosaik 45,XO/46,XY/47,YYY mit der Verteilung 31% : 5% : 64%. Fünf früher veröffentlichte Fälle dieses Mosaiktyps zeigten große phänotypische

Variabilität. Keiner dieser Fälle hatte die gleichen Merkmale wie jenes von J.M. ECKERD referierte Mosaik (-8-).

PFEIFFER et al. berichten in einer Synopse alle von 1960-1967 in der Literatur bekannt gewordenen 45,XO/46,XY-Mosaikbefunde (-38-). Es waren 80 Fälle, alle chromatinnegativ, bei 28 war das soziale Geschlecht männlich, bei 51 weiblich. Ein normales äußeres männliches Genitale zeigten 9, ein normales äußeres weibliches Genitale 18 der Patienten. Labioskrotalfalten bei 19, Klitorishypertrophie bei 25, Vagina bei 33, Sinus urogenitalis bei 11, Uterus bei 54, Tuben ein- oder beidseitig bei 51, ductus deferens bei 11, Testes mit Germinalzellen bei 6, Testes ohne Germinalzellen bei 48, undifferenzierte Gonade bei 6, Keimleiste bei 25, Ovar mit Primordialfollikel bei 1, Brustentwicklung bei 14, Minderwuchs bei 46. Eine mehr oder weniger starke Turnersymptomatik war bei 34 Personen ausgebildet. Herzmißbildungen fand man in drei Fällen, wobei ein Patient außer dem XO/XY-Mosaik noch eine Trisomie D₁ aufwies.

2.3. Testikuläre Feminisierung

Patientinnen dieses erblichen Syndroms sind chromatinnegativ. Ihre Zellen weisen den Karyotyp 46,XY auf. Mosaik kommen vor. Das charakteristische Merkmal dieses Syndroms ist die Existenz von Hoden bei im übrigen phänotypisch rein weiblichem Habitus. Die äußeren Genitalien sind weiblich, die Brustentwicklung ist normal stark. Tuben und Uterus fehlen. Die Vagina endet blind. Primäre Amenorrhoe ist obligat. Die meist intraabdominal oder in Bruchsäcken gelegenen Hoden sind in Struktur und Funktion anomal (Fehlen des samenbildenden Epithels). Diesem auch als Androgenresistenz bezeichneten Syndrom liegt wahrscheinlich ein Enzymdefekt zugrunde (-24-). Das von Hoden in normaler Menge produzierte Testosteron kann von den Körperzellen aufgrund eines Enzymblockes nicht in seine wirksame Form, das Dihydrotestosteron umgewandelt werden. So wird während der fetalen Entwicklung die männliche Differenzierung zwar begonnen, aber nicht abgeschlossen. Die Entwicklung weiblicher innerer Genitalien wird verhindert, während die äußeren sich in weiblicher Richtung differenzieren. (-29-). Klinische Symptome dieser Patientinnen sind die ungewöhnliche Körpergröße (Mittelwert 1,75 m), die blind endende

Vagina, infantile Vulva und das Fehlen der Achsel- und Schambehaarung ("hairless women"). Die Ausprägung der äußeren Geschlechtsmerkmale (Brüste, feminine Fettverteilung, Körperbau) ist auf den Einfluß des Östrogen zurückzuführen, das in geringer Menge vom Hoden gebildet wird. R.L. NEU und L. GARDNER untersuchten das Y-Chromosom von vier Patientinnen mit dem Syndrom der testikulären Feminisierung und fanden, daß sein Bandenmuster dem eines normalen Y-Chromosoms entspricht (-33-). Damit erscheint die Möglichkeit eines Strukturdefektes des Y-Chromosoms ausgeschlossen.

2.4. Klinefelter-Syndrom

Das klassische Klinefeltersyndrom mit dem Karyotyp 47,XXY ist die häufigste X-Polysomie bei männlichen Personen. Nach OVERZIER (-35-) beträgt ihr Anteil an der männlichen Bevölkerung Zwei von Tausend, nach PELZ und MIELER 1,73 von Tausend (-37-), nach LANGMAN Eins von Tausend (-23-). Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch Gynäkomastie, kleine, erbsgroße Hoden mit fehlender Spermatogenese, vermehrte Gonadotropinausscheidung in Harn. Die Diagnose des Klinefeltersyndroms durch diese historische Trias (Klinefelter und Mitarbeiter 1942) sollte heute besser ersetzt werden durch Eruiierung eines chromatinpositiven Kerngeschlechtes, Diagnose kleiner erbsgroßer Hoden, Gynäkomastie und geistiger Retardierung (-35-). Bis gegen Ende der Kindheit läßt sich ein abnormer Habitus bei den XXY-Kindern nicht feststellen. MAC LEAN und Mitarbeiter konnten bei den Neugeborenen mit 47,XXY-Karyotyp keine klinischen Symptome erkennen (-27-). Außer der klassischen Chromosomenkonstellation 47,XXY können Mosaikformen vorliegen. Wie PELZ und MIELER ausführen, besitzen 10% der Klinefelterpatienten ein Mosaik vom Typ 46,XX/47,XXY (-37-). Das klinische Bild ändert sich nicht, ebenso wenig beim 46,XY/47,XXY-Mosaik (-51-). Eine normale Spermatogenese wurde in einem Fall der Mosaikvariante XO/XY/XXY mit einer dreifachen Stammlinie gefunden, während bei einem anderen Patient mit dergleichen Mosaikkonstellation das Klinefelter-Syndrom mit Sterilität resultierte. Auch komplexe Mosaikformen vom Typ XXXY/XXXXY und XXXY/XXXXY/XXXXXY sind beschrieben worden (-51-).

Bereits 1960 beschrieben MULDAL und OCKEY ein chromatin-positives Klinefeltersyndrom mit 48 Chromosomen und dem Karyotyp 48,XXYY (-31-). Der 15-jährige Junge zeigte ein typisches Klinefelterbild mit ausgeprägter Gynäkomastie, außergewöhnlich hohem Gonadotropinspiegel, niedriger 17-Ketosteroid-Ausscheidung und geistiger Retardierung. 87% der neutrophilen Leukozyten zeigten 48 Chromosomen. 1964 fanden MAC LEAN et al. in einer groß angelegten Untersuchung an 20 725 Neugeborenen ein Kind mit XXYY-Karyotyp, das bei der Geburt keine Anzeichen irgendwelcher Abnormitäten zeigte (-27-).

2.5. YY-Syndrom

SANDBERG und Mitarbeiter entdeckten 1961 im Rahmen einer Familienuntersuchung zufällig den ersten Fall eines 47,YYY-Karyotyps (-41-). 1965 fanden JACOBS und Mitarbeiter mit 203 Probanden einer Verwahrungsanstalt acht Männer mit einem zusätzlichen Y-Chromosom (3,5%), während von ca. 2 000 Neugeborenen nur 1 (0,5 von Tausend) einen YYY-Karyotyp aufwies. Sie schlugen vor, Aggressivität, Intelligenzminderung und Überlänge als klinische Merkmale des YYY-Syndroms anzusprechen (-18-).

1968 referierten WIENER und SUTHERLAND (-52-), sowie 1969 STENCHEVER und MAC INTYRE (-47-) über je einen normalen Mann mit 47,YYY-Karyotyp. HIENZ stellte 1969 eine Klassifikation des Syndroms in vier Untergruppen zusammen, auf der Basis von fünf Kardinalsymptomen: Überlänge, Intelligenzminderung, asoziales oder kriminelles Verhalten, Genitalanomalien, somatische Anomalien (-16-).

Bis 1971 waren etwa 150 Fälle mit dem YYY-Syndrom bekannt geworden (-37-). Die meisten Befunde entstammten aus Untersuchungen von Probanden in psychiatrischen Anstalten, Verwahrungs- oder Strafanstalten. Auch neuere Untersuchungen weisen auf aggressives Verhalten und Kriminalität der YYY-Probanden hin (R.P. TOISTER und W.W. CLEVELAND (-49-), HELLWEG FRÜND et al. (-15-)). Doch wurde der These vom "geborenen Verbrecher" widersprochen. So wiesen zum Beispiel LENZ 1971 (-25-), KOLLMANN (-22-) und SCHADE (-42-) auf die Bedeutung der Umweltfaktoren hin.

MURKEN und KUNZE diagnostizierten bei den von ihnen entdeckten Männern mit YY-Syndrom gesteigerte seelische Labilität, eine verminderte Frustrationstoleranz. Typische aggressive Verhaltensmuster konnten nicht festgestellt werden (-32-).

SERGOVICH et al. fanden 1969 unter 2 159 Neugeborenen einer Serie aufeinanderfolgend geborener Kinder vier Patienten mit 47,XYX, die alle keinerlei auffälligen klinischen Symptome aufwiesen (-44-).

Eine neuere Untersuchung von ZEUTHEN et al. 1973 ergab fünf Männer mit XYY-Karyotyp unter 3 840 gemusterten Wehrpflichtigen (1,39 von Tausend). Außer leichteren Wirbelsäulendeviationen sowie überdurchschnittlicher Körpergröße waren keine weiteren klinischen Symptome vorhanden (-53-).

1.6. X-Y-Translokation

KHUDR und BENIRSCHKE beschrieben 1973 den ihrer Meinung nach bis dahin ersten Fall einer X-Y-Translokation in der Literatur. Bei einer 28-jährigen Frau, die wegen wiederholter Spontanaborte untersucht wurde (5 Graviditäten, 1 Geburt, 4 Aborte), entdeckten sie ein großes metazentrisches Chromosom, das sich bei näherer Untersuchung als eine X-Y-Translokation erwies. Es lag der Chromosomenbefund 47X,t (Xp;Y+) vor. Bis auf eine Körpergröße von nur 1,40 m waren bei der Frau keine weiteren klinischen Merkmale vorhanden (-20-).

1974 berichteten BORGAONKAR und Mitarbeiter über einen anderen Fall einer Y-X-Translokation bei einem 16-jährigen Mädchen mit Turnersymptomatik. Außer einigen Dermatoglyphenmustern wurden keine weiteren klinischen Merkmale aufgeführt (-3-).

3. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

3.1. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

3.1.1. Zytogenetische Untersuchungen (Y-Screening")

Untersucht wurden Fibroblasten in Nabelschnurabstrichen auf Objektträgern von 366 Neugeborenen aus der I. Universitäts-Frauenklinik München. Die Gewinnung des Untersuchungsmaterials erstreckte sich über neun Monate (1. Juli 1972 - 31. März 1973). Die Untersuchung erfolgte im genetischen Labor der Kinder-poliklinik der Universität München.

3.1.1.1. Die Nabelschnüre wurden von den Hebammen der Frauenklinik jeweils direkt nach der Geburt gesammelt und in einem Glasgefäß aufbewahrt. Zur Präparation wurden Bezirke auf den Nabelschnüren aufgesucht, die relativ blutarm waren. An diesen Stellen wurden die Schnüre durchtrennt und die aufgeschnittene Fläche auf dem Objektträger locker einmal ausgestrichen.

Es war darauf zu achten, daß

1. die Abstriche nicht zu dick gerieten, weil sonst die zu untersuchenden Fibroblasten in mehreren Schichten übereinanderlagen oder in Klumpen zusammengeballt wurden,
2. möglichst wenig Blut mit ausgestrichen wurde, weil sonst die Erkennung der Fibroblasten erschwert war.

Von jedem Neugeborenen wurden zwei Abstriche gemacht, von denen einer als Ersatz diente, wenn der andere nicht zu verwerten war.

3.1.1.2. Zur Fixierung der Abstrichpräparate wurden sie für ein, zwei oder drei Tage in absolutem Alkohol inkubiert.

3.1.1.3. Die Färbung der Nabelschnurabstriche erfolgte mit einer 0,5%igen Atebrinlösung (Synonym: Mepacrin, Quinacrinhydrochlorid), die im Kühlschrank aufbewahrt wurde und mehrere Wochen in Gebrauch war. Zur Färbung wurden die Präparate für drei Minuten in ein Glasgefäß gebracht, wo sie ganz von der Farblösung umspült wurden. Die anschließende Entfärbung geschah unter fließendem Wasser.

Dazu wurden die Präparate im schwachen Wasserstrahl solange hin und her bewegt, bis für das bloße Auge keine Farbreste mehr sichtbar waren. Anschließend wurden die Abstrichpräparate in einem Glasgefäß mit Aqua destillata aufbewahrt. Das Eindecken der Präparate zur mikroskopischen Untersuchung erfolgte mit Aqua destillata als feuchter Kammer. Hierzu dienten 24 x 60 mm Deckgläser.

3.1.1.4. Die Auswertung der Präparate erfolgte unter dem Mikroskop. Die optische Ausrüstung bestand aus einem Mikroskop "Orthoplan" der Firma E. Leitz, Wetzlar, mit Einrichtung für Auflicht- sowie Durchlichtfluoreszenz. Verwandt wurde der Fluoreszenzauflichtilluminator nach PLOEM und das Lampenhaus 250. Als Lichtquelle diente die Quecksilberdampfhochdrucklampe HBO 200 Watt, der die Erregerfilter BG 12 und BG 38 nachgeschaltet waren. Der das Fluoreszenzerregerlicht selektiv reflektierende dichromatische Teilerspiegel hatte ein Reflexionsmaximum von 495 nm und war mit dem fest eingebauten FO-Sperrfilter K 495 kombiniert. Zur Analyse des Fluoreszenzbildes wurden weitere Sperrfilter und zwar K 510 und K 530 benutzt. Die Untersuchungen wurden mit 100-facher (Übersicht), 400-facher und bei 1000-facher Vergrößerung mit zusätzlicher Ölimmersion durchgeführt. Letztere Vergrößerung diente zur exakten Untersuchung und Beurteilung der Zellen.

3.1.1.5. Zur fotografischen Dokumentation wurde die automatische Aufsatzkamera "Orthomat" (F. E. Leitz, Wetzlar) benutzt. Für die Schwarz-weiß-Aufnahmen wurde ein Film der Fa. Ilford FP4 DIN 22 verwendet. Beim Fotografieren war das Einsetzen eines Okulars mit Raster notwendig.

3.1.1.6. Pro Neugeborenem wurden auf dem Abstrichpräparat 50 Zellen ausgezählt, die Kerne analysiert und die Beobachtungen und Ergebnisse in einem Zahlencode protokolliert.

Die Auswertung der Präparate erfolgte nach folgenden Kriterien: als Y-Körperchen-positive Zellen klassifiziert wurden

- a.) Fibroblasten, die einen hell leuchtenden, profilierten Punkt "spot" in ihrem Kern aufwiesen, der sich deutlich von der diffusen Fluoreszenz des umgebenden Chromatins abhob, und der nicht am Rande des Kerns sondern weiter zentral gelegen war.
 - b.) Fibroblasten, die oben beschriebenen spot am Rande ihrer Kerne erkennen ließen.
 - c.) Fibroblasten, die zwei solcher unter a.) beschriebener spots aufwiesen, die nahe beieinander lagen (definitionsgemäß nicht weiter voneinander entfernt, als der Größe eines F-body-Durchmessers entspricht, ca. 1 Mikron). Diese Doppelbodies werden auch als Duplexkörperchen bezeichnet.
 - d.) Fibroblasten, die zwei solcher unter a.) beschriebener spots aufwiesen und weiter voneinander entfernt waren, als der Größe eines Spotdurchmessers entspricht.
 - e.) Fibroblasten, die mehr als zwei der unter a.) beschriebenen spots aufwiesen.
- Als Y-Körperchen-negative Zellen galten
- aa.) Fibroblasten, die keinen der unter a.) beschriebenen spot aufwiesen,
 - bb.) Fibroblasten, die eine diffuse, fleckförmige rundlich bis ovale Fluoreszenz aufwiesen, die größer in der Fläche aber schwächer in der Intensität war als der F-body und regelmäßig am Rand des Kerns gelegen war (sog. "Barr-body").

Weiterhin wurden noch folgende Beobachtungen protokolliert:

- a.) defekte Zellen
- b.) Verunreinigung (Schmutz, Staub, Bakterien)
- c.) Zellen verstreut oder in Gruppen zusammen
- d.) keine oder nur wenig Zellen pro Abstrich
- e.) Struktur des Chromatins (homogen oder schollig)

3.1.1.7. Anhand der oben unter 3.1.1.6. beschriebenen Kriterien wurde ersichtlich, welches Geschlecht der betreffende Neugeborene hatte. Ergab sich bei der Kontrolle durch

das Geburtenbuch der I. Frauenklinik eine Diskrepanz zwischen dort eingetragensem Geschlecht und dem durch die zytogenetische Untersuchung gefundenem, so wurde eine Nachprüfung der mikroskopischen Auswertung nötig. Blieb die Diskrepanz bestehen, wurde eine Chromosomenanalyse veranlaßt.

3.1.1.8. Insgesamt wurden bei fünf Neugeborenen eine Chromosomenanalyse vom Personal des Labors vorgenommen.

3.1.2. Nachweis des Y-Chromosoms in Formalin fixiertem postmortalem Gewebe

Wie später unter 3.2. ausführlich berichtet wird, ergab die Auswertung u.a. folgenden Befund:

Das Kind S.A., dessen Narbelschnurpräparat mehrere eindeutige "Y-bodies" aufwies, aber phänotypisch weiblich war, starb drei Stunden nach der Geburt wegen schwerer inneren Mißbildungen. Da bei diesem Kind keine Chromosomenanalyse mehr gemacht werden konnte, wurde versucht, anhand von postmortalem in Formalin fixiertem Gewebe neuerlich Y-Chromosomen zu entdecken und so die Vermutung zu bestätigen, daß es sich bei diesem Kind um eine gonosomale Aberration handelte.

Zur Einarbeitung in die von KHUDR und BENIRSCHKE beschriebene Methode (-21-) wurden zunächst zwei Vorversuche gemacht: In Paraffin eingebettetes postmortales Gewebematerial verschiedener Organe eines unbekannten männlichen Kindes wurde auf das Vorhandensein von Y-Chromosomen untersucht. Durch Modifikation der Färbezeiten, Färbelösungen und anderer Elemente der Methode wurde versucht, Y-Chromosomen als optimal fluoreszierende spots darzustellen. Danach wurde die gleiche Untersuchung mit postmortalem Gewebe des verstorbenen Kindes S.A. durchgeführt.

Für die Untersuchung von formalinfixiertem postmortalem Gewebe wurde die von den Herren Khudr und Benirschke freundlicherweise zur Verfügung gestellte Anleitung benutzt.

Es wurde wie folgt vorgegangen:

3.1.2.1. In Paraffin eingebettetes Gewebematerial eines verstorbenen männlichen Kindes wurde uns dankenswerterweise vom Pathologischen Institut der Universität München überlassen. Für den ersten Vorversuch wurden von diesem Gewebe 10 Ultradünnschnitte angefertigt.

- 3.1.2.2. Die Schnitte wurden für 2 Minuten in Xylol gelegt zur Deparaffinisierung. Anschließend wurden sie durch eine Alkoholserie durchlaufen lassen: 70%, 95% und 96%iger Alkohol.
- 3.1.2.3. Daraufhin Inkubation in absolutem Alkohol für mindestens 24 Stunden (modifiziert 48 Stunden).
- 3.1.2.4. Nach zweiminütiger Fixation der Präparate in einem Essigsäure-Methanol-Gemisch (1:3) wurden sie luftgetrocknet.
- 3.1.2.5. Anschließend erfolgte eine Inkubation der Präparate für 1 Stunde bei 60°C (modifiziert 80°C, 90°C) in Mac Ilvaine's Puffer. Der Puffer war zusammengesetzt aus 86,3 ml einer 0,1 M Zitronensäurelösung $C_6H_8O_7$ (21 gm $C_6H_8O_7$ / 1 l aqua dest.) und 113,7 ml einer 0,2 M Natriumhydrogenphosphatlösung Na_2HPO_4 (28,4 gm Na_2HPO_4 / 1 l aqua dest.) Der pH des Puffers war auf 5,5 eingestellt.
- 3.1.2.6. Im nächsten Arbeitsgang Abspülen der Präparate mit Mac Ilvaine's Puffer bei Zimmertemperatur und Färbung mit 0,15% Quinacrine mustard-Lösung (modifiziert 0,05% bzw. 0,01%) für 5 Minuten (modifiziert 9 bzw. 15 Minuten).
- 3.1.2.7. Nach kurzem Abwaschen der Präparate unter fließendem Wasser wurden sie in Puffer eingedeckt. Verwendet wurden 24 x 60 mm Deckgläschen.
- 3.1.2.8. Die mikroskopische Untersuchung und die fotografische Dokumentation der Präparate erfolgte mit der gleichen Ausrüstung wie unter 3.1.1.4. und 3.1.1.5. angegeben.
- 3.1.2.9. Die Kriterien der Auswertung waren die gleichen wie unter 3.1.1.6. beschrieben.
- 3.1.2.10. Im zweiten Vorversuch wurde statt Quinacrine mustard als Färbelösung Quinacrinhydrochlorid (0,15%) und statt Ultradünnschnitte solche von 6 Mikron Schnittstärke verwendet. Im übrigen wurde wie oben beschrieben vorgegangen und dasselbe Material benutzt.
- 3.1.2.11. Es wurden 6 Präparate postmortalem Gewebes von S.A., das uns freundlicherweise vom Pathologischen Institut der Universität München überlassen wurde, auf F-bodies untersucht. Die Präparation der Schnitte erfolgte nach

oben angegebenen Richtlinien. Zur Färbung wurde eine 0,15%ige Quinacrinhydrochlorid-Lösung verwendet, Alkoholinkubation 77,5 Stunden, Inkubation in Puffer bei 60°C, Färbedauer 5 Minuten, Abwaschen unter fließendem Wasser für 10 Minuten.

3.2. Auswertung

3.2.1. Ergebnisse der unter 3.1.1. und 3.1.2. beschriebenen Untersuchungen

3.2.1.1. Das "Y-Screening"

In der Zeit vom 1. Juli 1972 bis 31. März 1973 wurden in einer auslesefreien Serie je 50 Fibroblasten aus der Wharton'schen Sulze in der Nabelschnur bei 366 Neugeborenen untersucht. Insgesamt wurden 16 762 Bindegewebszellkerne nach den unter 3.1.1.6. aufgeführten Kriterien analysiert. Von den 366 Neugeborenen waren 168 weiblichen und 186 männlichen Geschlechts. 8 075 Zellen stammten von weiblichen, 8 742 Zellen von männlichen Neugeborenen.

Durch die Atebrinfärbung wurden die Fibroblasten der Wharton'schen Sulze in der Nabelschnur sichtbar dargestellt. Deutlich erkennbar war in jeder Zelle der Kern, der eine dichte, homogene, gelblich-grüne Fluoreszenz aufwies. Das Protoplasma der Zelle wurde durch Quinacrinhydrochlorid nur minimal angefärbt, so daß man in vielen Fällen die Konturen der ganzen Zelle nur ahnen konnte. Ausgewertet wurden im allgemeinen nur intakte und vitale Zellen. In einigen Präparaten waren nicht immer intakte Zellen vorhanden, so daß dort auch die pyknotischen ausgewertet wurden.

29 Präparate (7,9%) enthielten defekte Zellen. 12 Präparate (3,3%) davon waren unbrauchbar, weil die Zellen nahezu alle zerstört waren. 38 Präparate (10,38%) wiesen eine schollige Chromatinstruktur auf. In ihnen waren mehrere Bezirke verdichteten Chromatins mit stärkerer Fluoreszenz erkennbar. Überdurchschnittlich starke Verunreinigungen der Präparate kamen in 57 Fällen vor (15,57%). Meist waren es Bakterien, die mitunter eine Erkennung der F-bodies erschweren konnten. Bei 111,5 Präparaten (32,5%) waren klare und eindeutige F-bodies zu sehen, das heißt, ihre Fluoreszenz war hell, leuchtend, punktförmig und hob sich deutlich erkennbar von der mehr diffusen Fluoreszenz des umgeben-

den Chromatins ab. Auf 65 Präparate (17,75%) waren die Zellen verstreut. Man mußte lange suchen, bis man 50 Zellen auszählen konnte. Bei 110 Präparaten (31%) dagegen lagen die Zellen dicht beieinander oder waren in mehreren Gruppen angeordnet, so daß die erforderlichen 50 Zellen schnell gefunden werden konnten. In 35 Fällen (9,56%) waren auf dem Präparat keine oder nur wenige Zellen.

Wie die Tabelle zeigt, sind 74,7% der untersuchten Zellen männlicher Neugeborener F-body-positiv. Dieser Wert entspricht den in der Literatur gefundenen. So fanden GREENSHER et al. in 75% der Zellen F-bodies. Sie untersuchten Nabelschnurabstriche von 1 761 Neugeborenen (-13-).

Die Minimal-Maximalwerte der F-body-positiv Zellen liegen bei 44% - 100%, das heißt, es gab Präparate, in denen nur 44% der Zellen (bei 50 sind das 22 Stück) ein F-body zeigten, während auch Präparate gefunden wurden, in denen alle 50 ausgezählten Zellen ein F-body enthielten. Eindeutig als F-body-positiv erkannt wurden Zellen mit einer leuchtenden, scharf abgegrenzten Fluoreszenz, die zentral oder peripher in der Nähe der Kernmembran gelegen sein konnte. Schwierigkeiten bei der Diagnose machten neben Bakterien auch helle, leuchtende Chromatinschollen, die mitunter eine F-body-ähnliche Fluoreszenz imitierten.

Duplexkörperchen waren in 139 Fällen bei den Zellen männlicher Neugeborenen vorhanden, in 9 Fällen bei weiblichen Kindern.

Von den F-body-positiven Kernen männlicher Neugeborenen wiesen 68 Nuclei 2 F-bodies auf. In diesen Fällen waren die beiden fluoreszierenden Punkte weiter voneinander entfernt als der Größe eines F-body-Durchmessers entspricht. In 5 Zellen waren mehr als 2 F-bodies erkennbar.

Bei den weiblichen Kernen waren 394 F-body-positiv (4,92%). Die Minimal-Maximalwerte liegen hier bei 0 - 18%. 7 630 weibliche Zellen (95,08%) waren F-body-negativ. Sie wiesen eine gleichmäßige homogene Fluoreszenz des gesamten Chromatins auf. In 512 dieser F-body-negativen Zellen (6,7%) war ein Barr'sches Körperchen erkennbar.

Die Minimal-Maximalwerte liegen hier bei 0 - 46%. Dieses auch als X-Chromatin bezeichnete elliptiforme Gebilde liegt im Zellkern

randständig. Seine Fluoreszenz ist gleichmäßig, weniger intensiv als die des F-body, aber dennoch scharf abgegrenzt von der schwächeren Fluoreszenz des umgebenden Chromatins (siehe Abb. 2). Schwankungen in der Größe wurden beobachtet. Barr-body-ähnliche Gebilde waren auch in 8 männlichen Zellen nachweisbar (0,09%). Die Minimal-Maximalwerte liegen bei 0 - 6%.

Tabelle 1	männlich		weiblich	
	absolut	%	absolut	%
untersuchte Neugeborene	186	100	168	100
untersuchte Zellen	8738	100	8024	100
F-body-positiv (gesamt) davon	6523	74,70	394	4,92
a) F-body zentral ge- legen siehe 3.1.1.6.a.)	5081	77,83	322	81,75
b) F-body peripher ge- legen siehe 3.1.1.6.b.)	1230	18,88	57	14,45
davon Duplexkörperchen siehe 3.1.1.6.c.)	139	2,13	9	2,28
davon 2 F-bodies siehe 3.1.1.6.d.)	68	1,04	6	1,52
davon mehr als 2 F-bodies siehe 3.1.1.6.e.)	5	0,12	--	--
F-body-negativ (gesamt) davon	2215	25,30	7630	95,08
a) kein F-body, kein Barr-body siehe 3.1.1.aa.)	2207	99,91	7118	93,30
b) Barr-bodies siehe 3.1.1.bb.)	8	0,09	512	6,70



Abb. 1: F-body-positive Zellkerne von Fibroblasten

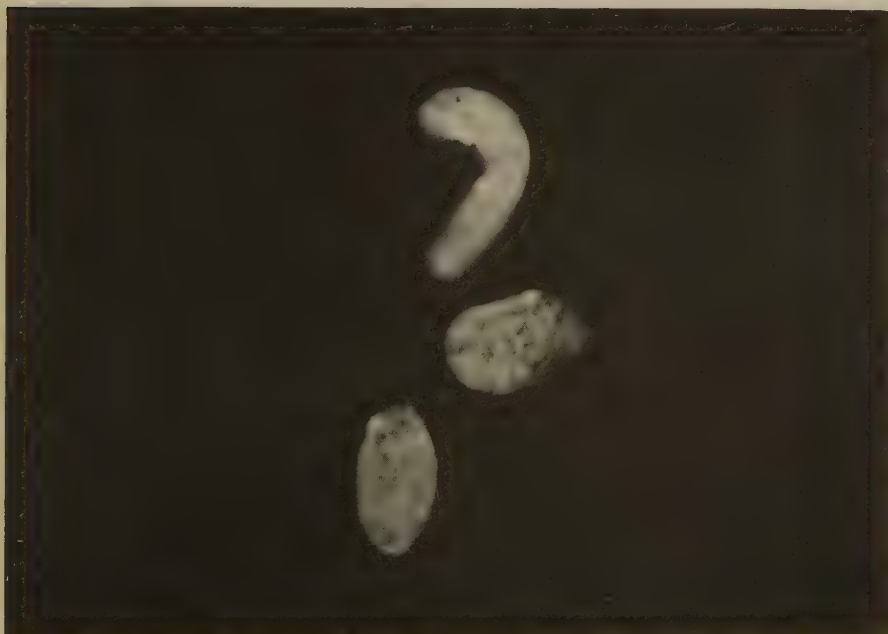


Abb. 2: "Barr-bodies" in Fibroblastenkernen, Chromatinstruktur schollig-granuliert

3.2.1.2. Chromosomenanalysen

Bei 5 Neugeborenen, bei denen der durch die Untersuchung auf Y-bodies erhobene Befund mit der Eintragung im Geburtenbuch nicht übereinstimmte, wurde eine Chromosomenanalyse vom Personal des genetischen Labors durchgeführt. Es wurden jeweils 30 Mitosen bei Lymphozyten ausgezählt. Bei allen 5 fraglichen Fällen erbrachte die Chromosomenanalyse einen normalen männlichen Karyotyp.

Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, sind bei allen 5 Präparaten männlicher Neugeborener mindestens 64% F-body-negative Zellen vorhanden. Präparat Nr. 1 wies eine intensive Färbung auf. Präparat Nr. 2 hatte eine granulierte, schollige Chromatinstruktur in der Nuclei. Die hohe Rate der F-body-negativen Zellen in diesen Präparaten (32 und 41) könnte dadurch bedingt sein, daß keine F-bodies zu sehen waren. Präparat Nr. 3 war bakteriell verunreinigt. Das 4. Präparat zeigte schlierige Zellkerne. Hier könnte die Fluoreszenz des Y-Chromosoms teilweise durch das schlierige Schleimmateriale überdeckt worden sein. Präparat Nr. 5 war sauber, die Zellen lagen in Haufen. Bei diesem Präparat könnte die hohe Rate von F-body-positiven Zellen (41) dadurch erklärt werden, daß hier ein kleines Y-Chromosom vorlag, welches nach den Untersuchungen von BORGAONKAR et al. keine Fluoreszenz zeigt (-2-).

Tabelle 2

Präparat Nr.	1	2	3	4	5
Zellen mit 1 F-body	7	18	2	16	7
F-body-negative Zellen	41	32	45	34	41
Zellen mit 1 Barr-body	-	-	3	-	-
Zellen mit Duplexkörperchen	-	-	-	-	1
Zellen mit 2 F-bodies	-	-	-	-	1

3.2.1.3. Auswertung der Y-Nachweismethode in postmortalem Gewebe

Im ersten Vorversuch der unter 3.1.2. beschriebenen Untersuchungen wurden 10 Ultradünnschnitte mit verschiedenem postmortalem Organgewebe eines männlichen Kindes ausgewertet. Die Darstellung von optimal fluoreszierenden Zellkernen gelang am besten mit Fibroblastenkernen in Stromagewebe. Parenchymzellkerne von Leber oder Niere beispielsweise fluoreszierten bei allen Modifikationen der Farblösungskonzentration zu stark, so daß sie etwaige F-bodies überdecken würden. Die besten Ergebnisse wurden mit der Färbervariante 0,01%ige Quinacrine mustard, 5 Minuten Färbedauer, 48 Stunden Alkoholkubation, 1 Stunde Inkubation in Mac Ilvaine-Puffer bei 85°C erzielt. Die Zellkerne der Fibroblasten zeigten eine gleichmäßige, nicht zu starke Fluoreszenz. Aber nur ganz vereinzelt konnten F-bodies entdeckt werden, deren Fluoreszenz nicht so brillant war, wie in vitalen Zellen. Bei allen anderen Modifikationen der Methode waren noch weniger und uncharakteristischere F-bodies zu finden. Die Rate der F-bodies lag bei ca. 5 - 10%. Größere Chromatinverdichtungen waren einmal in 10% der Kerne zu erkennen.

Im zweiten Vorversuch wurden 6 Präparate des selben Knaben ausgewertet. Hier wurde Chinacrinhydrochlorid 0,15% verwendet, die Dicke der Schnitte betrug 6 Mikron, das Abspülen unter Wasser dauerte 10 Minuten.

Auch hier erwiesen sich die Fibroblasten als bestes Material für die Untersuchung. Zellkerne waren gut zu sehen, hatten eine gleichmäßige, blasse Fluoreszenz und wiesen vereinzelt F-bodies auf. Die Quote der F-body-positiven Kerne reichte von mindestens 13,8% bis maximal 32%. Der Mittelwert lag bei 23,5%. Die F-bodies waren auch hier in ihrer Fluoreszenz nicht so stark wie dies bei vitalen Zellen der Fall ist. Damit wurde eine briefliche Mitteilung von Benirschke bestätigt.

Die umfangreichere Ausbeute an F-bodies beim zweiten Vorversuch könnte auf die größere Dicke der Schnitte zurückzuführen sein. Bei Dünnschnitten könnten mehr Fibroblasten tangential geschnitten worden sein, so daß der F-body, oberhalb der Schnitt-

ebene gelegen, nicht mehr vorhanden ist. Obwohl mit einer Methode, die im Mittel nur 23,5% F-body-positive Kerne bei männlichen Zellen erkennen läßt, keine zuverlässige postmortale Y-Identifikation möglich scheint, wurde diese Methode bei Schnittpräparaten des fraglichen Kindes S.A. versucht.

3.2.2.2. Perinatale Anamnese von S.A.

Das Kind wurde am 13.1.1973 nach 4-stündiger Geburtsdauer um 16.12 Uhr geboren. Die Geburt erfolgte aus II. vorderer Hinterhauptslage unter intravenöser Einleitung. Der errechnete Termin wurde um 12 Tage überschritten. Eine mediane Episiotomie war notwendig.

Das reife, phänotypisch weibliche Neugeborene hatte ein Gewicht von 2 980 g und eine Größe von 50 cm. Die Placenta war vollständig und wog 470 g. Das Kind wies post partum eine weiße Asphyxie auf. Der Apgar betrug 5. Eine Röntgenaufnahme ergab Verdacht auf eine Zwerchfellhernie, nach rechts verlagertes Herz und Atelektase der linken Lunge.

Zur Therapie der im Gefolge der Asphyxie entstandenen Azidose und Hypoglykämie wurde per Nabelschnurkatheter 25 ml Natriumbicarbonat 8,4%, 10 ml Tris-Puffer, sowie 25 ml 5%iger Glukose ergeben. Außerdem 10mg Solu-Decortin H und Lorfan.

Trotz Intubation, Birdbeatmung, Inkubator und Azidosebehandlung trat keine Besserung ein. Blutgaswerte um 17.35 Uhr: pH 6,93; Standard-Bicarbonat 13,6; pCO_2 150 Torr. Um 18.15 Uhr pH 6,97; Standard-Bicarbonat 16; pCO_2 150 Torr.

Um 19.30 Uhr desselben Tages verstarb das Kind, drei Stunden nach der Geburt.

3.2.2.3. Sektionsbefund

Am 15. 1. 1973 um 8.30 Uhr wurde im Pathologischen Institut der Universität München die Sektion von S.A. durchgeführt. Der Befund, der uns freundlicherweise vom Institut zur Verfügung gestellt wurde, ergab

1. eine circumskripte Zwerchfellagenesie mit einem zentral sitzenden Defekt von 5 x 4 cm und mit Verlagerung des linken

Leberlappens, des Magens, der Milz, des gesamten Dünndarms, sowie des Colontransversum in die linke Brusthöhle. Ein Bruchsack fehlte.

2. Eine hochgradige, Hypoplasie des linken Lungenflügels (1,5 x 1 cm Größe). Das Herz war über die Medianlinie nach rechts verlagert.

3. Primitive Herzmißbildungen:

Ein Cor biloculare mit Einmündung der Vena cava superior, Vena cava inferior sowie der Lungenvenen in einen gemeinsamen, gering erweiterten Vorhof. Die Atrioventrikularklappe war zweizipflig. Eine normal weite Aorta (Umfang ca. 1,5 cm) entsprang aus dem gemeinsamen Herzventrikel. Der Aortenbogen verlief nach rechts. Ein spiegelbildlicher Abgang der großen Körperarterien aus dem Aortenbogen mit einem linksseitigen Truncus brachiocephalicus wurde gefunden. Normale Aortentaschenklappen waren vorhanden mit regelrechtem Abgang von zwei Coronararterien. Ein hochgradig hypoplastischer Truncus pulmonalis hatte seinen Ursprung 5 mm unterhalb des Aortenabganges. Die Pulmonalisklappen waren hypoplastisch aber regelrecht konfiguriert. Ein Ductus Botalli fehlte.

4. Mißbildungen im Genitalbereich:

Im Genitalbereich fanden sich ein mäßig hypoplastischer Uterus, normal angelegte Tuben und eine Dysgenesie der Ovarien.

5. Sonstige Befunde:

Außerdem zeigte sich eine Stenose des rechten Ureters 3 cm unterhalb des Nierenbeckens mit einer praestenotischen Dilatation (mäßiger Hydroureter), eine mäßige fein- bis mitteltropfige, vorwiegend zentrale Leberverfettung. Die Placenta war vollständig und wies mehrere kleine Infarkte, sowie multiple Verkalkungen auf.

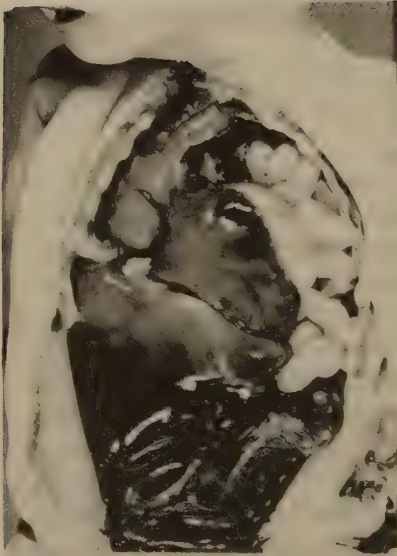


Abb. 3: Sektionsbefund
 Zwerchfellhernie

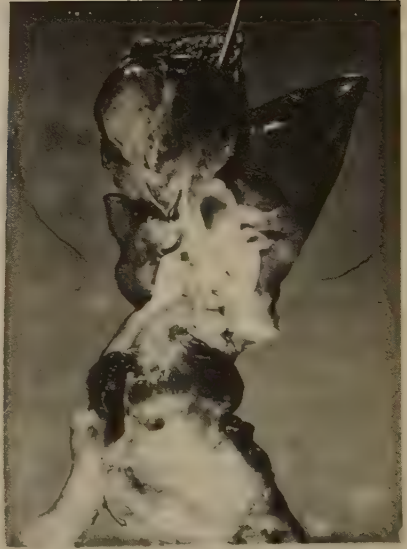
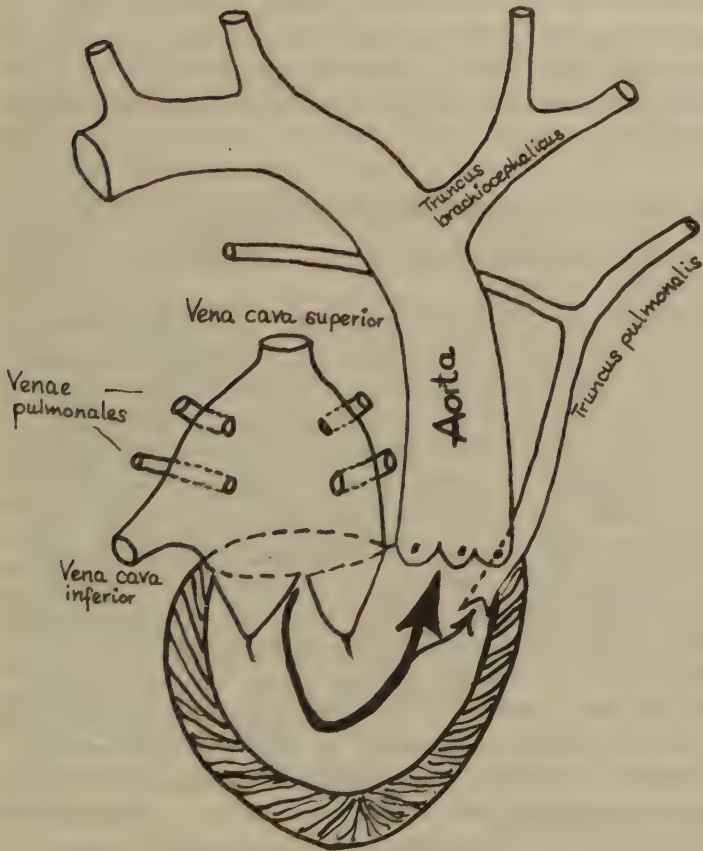


Abb. 4: Sektionsbefund
 Herz und Aorta

Abbildung 3 zeigt die Verlagerung des Magens und des gesamten Dünndarms in die linke Brusthöhle.

Abb. 5: Skizze der Herzmißbildung



3.2.2.4. Histologische Befunde

Es wurden folgende histologische Organschnitte untersucht, die uns freundlicherweise vom Pathologischen Institut der Universität München zur Verfügung gestellt wurden:

Lunge, Leber, Herz, Nabelschnur, Milz, Tube, Niere, Thymus,

Pankreas, Plazenta, Nebenniere.

Das Lungenpräparat zeigte teilweise verklebte Alveolen, in den Alveolarlumina war hyalinhaltiges Material zu finden, das auch die Wände der Alveolen auskleidete. Auffällig war eine massenhafte Infiltration basophil granulierter Zellen. In der Leber wurde eine zentrale Verfettung der Parenchymzellen gefunden. Die Histologie der übrigen Organpräparate war ohne auffälligen Befund.

3.2.2.5. Ergebnis der Elternuntersuchungen:

a.) Aus der Schwangerschaftsanamnese der 1944 geborenen Mutter ging folgendes hervor:

1 1/2 Jahre vor der Schwangerschaft hatte sie sich einer Ovarialcystenoperation unterzogen. In der ersten Schwangerschaftswoche nahm die Mutter Resochym und Mexaform. Zu Beginn der Schwangerschaft war das Ehepaar A. 14 Tage in Ostafrika. Ende des zweiten Schwangerschaftsmonats Rötelnkontakt. Der später bestimmte Röteln-Titer war negativ. Im dritten Monat der Gravidität erkrankte die Mutter an einer Cystopyelitis, die mit Penicillin therapiert wurde. Bis zum sechsten Monat litt sie unter starkem Schwangerschaftserbrechen. Vitamin B₁₂-Spritze. Frau A. hatte früher keine Aborte. Die Schwangerschaft war im übrigen ohne Befund. Die Mutter war keinen ionisierenden Strahlen ausgesetzt, hatte keine Unfälle oder Verletzungen, keine Blutungen. Bei der Ehe des Paares A. handelt es sich um eine Vettern-ehe 2. Grades. Die Großeltern waren Geschwister.

b.) Die Chromosomenanalyse der Eltern, die am 4. 9. 1973 im Genetischen Labor der Kinderpoliklinik durchgeführt wurde, ergab keinen Hinweis auf eine Chromosomenanomalie. Bei 2 von 30 ausgezählten Mitosen der Mutter fehlte je 1 D und G-Chromosom. Bei 2 von 30 ausgezählten Mitosen des Vaters fehlten je 1 Chromosom in der C- und der D-Gruppe. Ansonsten waren die Chromosomenbilder nach Zahl und Struktur unauffällig.

3.2.2.1. Genetischer Befund bei S.A.

Die Auszählung der 50 Zellen auf dem Präparat von S.A. ergab folgenden Befund:

37 F-body-positive Zellen (davon 25 zentralgelegene F-bodies und 10 randständige, 1 Duplexkörperchen, einmal 2 F-bodies) und 15 F-body-negative Zellen. Das Geschlecht im Geburtenbuch war mit weiblich angegeben. Zur Verifizierung oder Korrektur des F-body-positiven Befundes wurde versucht, in formalinfixiertem postmortalem Gewebe von S.A. F-bodies nachzuweisen. Bei 6 untersuchten Präparaten mit postmortalem Gewebe wurden etwa 20% F-body-positive Zellen gefunden. Die Fibroblastenkerne waren gut zu erkennen, die Fluoreszenz des Chromatin optimal. Allerdings ist die Ausbeute von F-bodies hier noch geringer als in den Vorversuchen. Eine eindeutige Verifizierung oder eine eindeutige Korrektur des genetischen Befundes des Nabelschnurabstriches konnte mit dieser Methode zur postmortalen Y-Identifikation in formalinfixiertem Gewebe nicht erbracht werden. Zur Untersuchung des Präparates S.A. auf Barr'sche Körperchen wurde eine Klingerfärbung des Abstriches veranlaßt. 128 Zellen wurden im Mikroskop untersucht, von denen 123 chromatinnegativ waren und 5 Zellen unklar in der Interpretation. Allerdings waren alle Kerne auf dem Präparat bereits pyknotisch und teilweise zerstört. Dies war wohl durch die längere Lagerung und die wiederholte Färbung des Präparates bedingt. Das Ersatzpräparat von S.A. war nicht verwertbar, weil darauf nur ganz wenige Zellen zu finden waren.

Die Diagnose chromatinnegativ ist somit für S.A. nicht ganz zuverlässig.

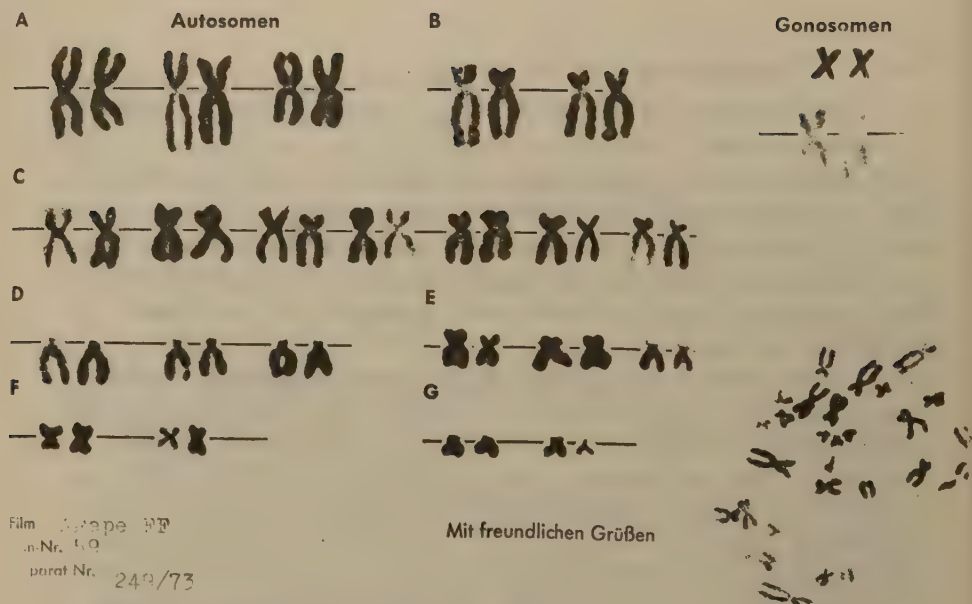


Abb. 6: Chromosomenbefund der Mutter

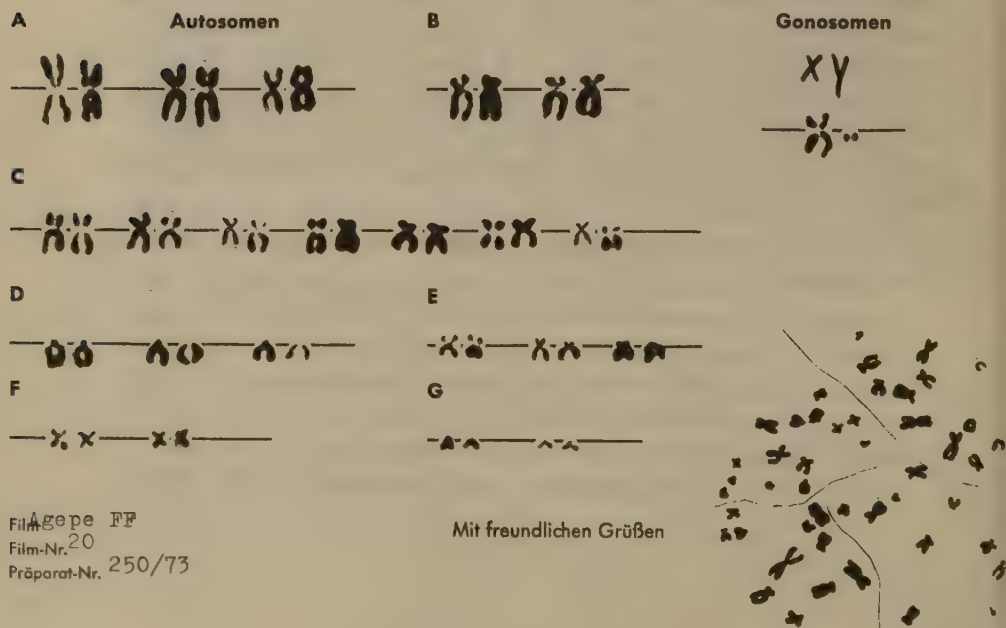


Abb. 7: Chromosomenbefund des Vaters



Abb. 8: F-body-positive Zelle bei S.A.

4. Diskussion

Bei der Untersuchung von Nabelschnurabstrichen einer unausgelesenen Serie von 366 Neugeborenen fand sich ein zytogenetisch sowie klinisch auffälliger Fall. Das entspricht einem Prozentsatz von 0,273%. GREENSHER et al. berichten 1972 von 8 numerischen Gonosomenaberrationen bei 3 472 aufeinanderfolgend geborenen Kindern (-14-). Das sind 0,231%. Eine ähnliche Reihenuntersuchung von GREENSHER et al. 1971 ergab bei Nabelschnurabstrichen von 1 761 konsekutiv geborenen Kindern keine gonosomale Anomalie (-13-). Ergebnisse anderer Reihenuntersuchungen sind hier nicht relevant, da dort anderes Material und eine andere Untersuchungstechnik benutzt wurden.

Die Auszählung von 50 Zellen des Präparates S.A. mit 37 F-bodypositiven Zellkernen (von 52) ergab einen Prozentsatz von 71,2%. Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß die als männlich diagnostizierten Zellkerne in 74,3% F-bodies aufwiesen (mit Duplexkörperchen und mehreren F-bodies). GREENSHER et al. berichten über ein Y-body in 75% der männlichen Zellen (-13-). Das Duplexkörperchen bei S.A. könnte die beiden langen Arme des Y-Chromosoms repräsentieren, dessen Zelle sich in der G₂-Phase des Zellzyklus befindet (-28-).

Der Befund des Präparates von S.A. weist somit auf einen XY-Karyotyp hin. Auch die Untersuchung von 128 Zellen auf die Existenz von Barr-bodies stützt diese Annahme. Allerdings muß dies Ergebnis der Barr-body-Untersuchung kritisch betrachtet werden, da die Qualität der Zellkerne mangelhaft war. 123 von 128 Kernen waren chromatinnegativ, 5 unklar.

Das phänotypische Geschlecht von S.A. ist weiblich, die inneren Genitalien sind zum Teil mißgebildet, es wird ein mäßig hypoplastischer Uterus und eine beidseitige Dysgenesie der Ovarien gefunden.

Ein XY-Karyotyp bei phänotypisch weiblichem Geschlecht kommt bei der reinen Gonadendysgenesie vor. Dort wird auch eine Hypoplasie von Uterus, Tuben und Vagina gefunden.

Normalerweise determiniert das Y-Chromosom die Entwicklung der bipotenten Gonadenanlage im dritten Embryonalmonat in männlicher

Richtung. Der Markanteil der Gonadenanlage wird zu Hoden. Die sich dann in den Testes bildenden männlichen Sexualhormone bestimmen die weitere Differenzierung (-23-, -24-). GERMAN machte 1970 die dem Zentromer des Y-Chromosoms benachbarten Gene für die geschlechtsdeterminierende Differenzierung der bipotenten Gonadenanlage verantwortlich (-11-).

Eine weibliche Geschlechtsdifferenzierung trotz XY-Karyotyp wäre denn möglich, wenn der zentromernahe Abschnitt des Y-Chromosoms inaktiviert oder verlorengegangen wäre (-11-, -26-).

In diesem Fall würde das strukturell abnorme Y-Chromosom trotzdem eine normale Fluoreszenz zeigen, da ja der fluoreszierende distale Teil des langen Armes des Y-Chromosoms noch vorhanden ist (-26-). Zellen mit diesem abnormen Y-Chromosom wären demnach F-body-positiv. Die pathologische regressive Gonadenentwicklung könnte man darauf zurückführen, daß nur 1 X-Chromosom vorliegt, statt des für eine normale weibliche Geschlechtsdifferenzierung notwendigen X-Paares (-37-).

Diese Ätiologie für das komplexe Mißbildungssyndrom von S.A. anzunehmen, scheint etwas unbefriedigend. Neben der Uterushypoplasie und Gonadendysgenese wurde ja vor allem eine schwere Herzmißbildung und eine zentrale Zwerchfellagenese gefunden.

Eine testikuläre Feminisierung, die ja auch die Chromosomenkonstitution 47,XY aufweist, ist ausgeschlossen, da bei S.A. keine Hoden gefunden wurden. Die zytogenetischen sowie klinischen Befunde lassen auch ein XO/XY-Mosaik möglich erscheinen.

LUCAS und DEWHURST beschrieben 3 Patientinnen mit XO/XY-Mosaik, die neben normalem Uterus, Tuben und Vagina eine Gonadendysgenese mit Streak-Gonaden aufwiesen. Sie hatten ein Y-Chromosom nicht in allen ihren Zellen. Ein Prozentsatz war nicht angegeben (-26-).

Wie aus der Synopse der klinischen Befunde bei XO/XY-Mosaik von PFEIFFER et al. ersichtlich, hatten von den aufgeführten 80 Patientinnen nur 7 Keimdrüsen mit definierten Urgeschlechtszellen im gonadalen Keimepithel. Alle übrigen 72 wiesen eine dysgenetische Gonadenentwicklung auf. Herzmißbildungen waren in 3 Fällen vorhanden (-38-).

Die sichere Diagnose eines XO/XY-Mosaiks dürfte mit der be-

beschriebenen Methode zur Y-Identifizierung kaum gestellt werden können. Immer ist zur endgültigen Klärung eine Chromosomenanalyse bei möglichst vielen Mitosen notwendig. Auch das Vorliegen eines Turner-Syndroms mit dem Karyotyp 45,X0 bei dem Kind S.A. läge im Bereich des Möglichen. Dann allerdings müßten die Fluoreszenzen in den 37 F-body-positiven Zellen Äquivalente anderer Chromosomen sein. CASPERSSON und Mitarbeiter referierten 1970, daß das Chromosom Nr. 3, sowie Chromosomen der Gruppe D und G in Interphasezellkernen bei Färbung mit Acridinderivaten eine ähnliche Fluoreszenz aufweisen wie das Y-Chromosom, so daß sie in einigen Fällen verwechselt werden können (-7-). Einer brieflichen Mitteilung von Schwinger zufolge können auch starke autosomale Fluoreszenzen der elterlichen akrozentrischen Chromosomen 13, 15 und 22 eine F-body-ähnliche Fluoreszenz in Interphasezellkernen imitieren. Eine Färbung der elterlichen Metaphase-Chromosomen mit Mepacrin-Lost ergab tatsächlich eine stärkere Fluoreszenz von väterlichen und mütterlichen Chromosomen. Das Vorliegen eines stärker fluoreszierenden Paares homologer Chromosomen beim Vater oder bei der Mutter konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Von der I. Frauenklinik in München liegen keine Angaben oder Hinweise vor, die auf ein Turner-Syndrom bei S.A. schließen lassen. Einige klinische Befunde jedoch, die die Sektion an den Tag gebracht hat, lassen sich gut mit dem Turner-Syndrom vereinbaren. Es sind dies die Gonadendysgenese, Herzfehler und Ureterstenose. Bis zu 30% der Turner-Patientinnen haben Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße. Meist liegt eine Aortenisthmusstenose vor (-37-). Hinweise auf komplexe kardiovaskuläre Anomalien wurden in der Literatur nicht gefunden.

Wie aus der Anamnese der Mutter ersichtlich, ist sie Ende des zweiten Schwangerschaftsmonats mit Röteln in Kontakt gekommen. Herzmißbildungen im Embryo treten nach einer Infektion der Mutter in der 5. - 10. Woche auf (-23-). Pathologische Gonadenentwicklung ist allerdings beim Morbus Gregg nicht beschrieben worden. Das Vorliegen einer Röteln-Embryopathie bei S.A. ist unwahrscheinlich, zumal da der Röteln-Titer der Mutter negativ war. Das Auftreten von fetalen Mißbildungen als Folge bakterieller Infektionen der Mutter in der Gravidität ist nicht erwiesen (-1-).

Teratogene Wirkung einer in der Gravidität ohnehin häufiger auftretenden Cystopyelitis, an der auch Frau A. im ersten Trimenon litt, sind nicht beschrieben worden.

Eineinhalb Jahre vor der Schwangerschaft mußte die Mutter wegen einer Ovarialcyste operiert werden. EMERIT und Mitarbeiter fanden bei maximal 14,6% der Mütter mit herzmäßig gebildeten Kindern Angaben über Traumen, Operationen, Mangelernährung, ionisierende Strahlen, Belastungen der Mutter durch Sport und Arbeit. Außerdem wurden derartige Angaben häufiger gemacht bei Fällen mit assoziierten weiteren Mißbildungen, als bei solchen mit isoliertem Herzfehler (-1-).

Alle bisher gemachten Versuche, die Ätiologie des Falles S.A. zu erklären, erscheinen ungenügend, weil sie alle der Komplexität des Mißbildungssyndroms nicht gerecht werden. Einer persönlichen Mitteilung von Vogel (1971) verdankt Fuhrmann die Kenntnis des Befundes zweier im Abstand von 2 Jahren geborenen Schwestern, die beide im frühen Säuglingsalter starben (-1-).

Der autopsisch gesicherte Befund zeigte bei beiden komplexe Herzfehlbildungen und die Ausbildung zahlreicher Nebennilzen und eines Uterus duplex. Bei dem einen Mädchen, das im Alter von 3 Tagen starb, bestand daneben ein ausgedehnter Zwerchfelldefekt auf der rechten Seite mit Verlagerung des rechten und linken Leberlappens in die rechte Thoraxhöhle. Die rechte Lunge war atelektatisch, die linke hypertrophisch. Die Herzmißbildungen bei diesem Mädchen bestanden im Fehlen der Mitralklappe, Kleinheit des linken Herzvorhofs, großem Vorhofseptumdefekt, Dilatation des rechten Vorhofs, weit offenem Ductus arteriosus Botalli, Isthmusstenose der Brust-aorta, Fehlen der Aortenklappe mit retrograder Blutversorgung der Coronararterien und Erweiterung der nicht geteilten Herzkammer.

Die Eltern der Mädchen waren Vettern dritten Grades. Wie Fuhrmann ausführt, legt diese Tatsache und die Übereinstimmung in den extrakardialen Begleitmißbildungen die Annahme nahe, daß es sich hier um ein bisher nicht beschriebenes autosomal-rezessiv erbliches Syndrom handelt (-1-).

Die Ähnlichkeit des Befundes bei der einen Schwester mit dem Syndrom bei S.A. überrascht (Herzmißbildungen, atelektatische Lunge, Zwerchfelldefekt, Uterusmißbildung). Die Eltern von S.A. sind Vettern zweiten Grades. Auch hier ist die Möglichkeit eines autosomal-rezessiv erblichen Syndroms gegeben. Dabei würde ein vielleicht mutiertes oder sonstwie verändertes Gen, das die Mißbildungen prägt, zunächst als rezessives Gen durch die Generationen weitergegeben werden. Die Wahrscheinlichkeit, daß das veränderte rezessive Allel des einen Elters dann mit demselben rezessiven Allel des anderen (verwandten) Elters beim Kind das gemeinsame Genpaar repräsentiert, das dann homozygot für das zu prägende Merkmal wäre, ist bei Verwandtenehen ungleich höher als in der Normalbevölkerung. Der Inzuchtkoeffizient bei einer Vetter-Basen-Ehe zweiten Grades beträgt $1/64$. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein bei den gemeinsamen Vorfahren vorhandenes Gen bei beiden Eltern nachzuweisen ist (-24-).

Auch eine Kombination von autosomaler und gonosomaler Anomalie ist denkbar. Die Gonadendysgenesie bei S.A., die bei dem vom Fuhrmann referierten Fall fehlt, könnte, wie schon geschildert, durch ein in der Zentromerregion strukturell verändertes Y-Chromosom bedingt sein. Die übrigen Mißbildungen wären dann Folge des autosomal-rezessiv erblichen Chromosomendefekts.

Wie GERMAN betont, besteht die Möglichkeit, daß eine dysgenetische Gonadenentwicklung nicht nur durch Gonosomendefekte, sondern auch durch autosomale Strukturanomalien hervorgerufen werden kann (-11-). Dann ließe sich das gesamte Mißbildungssyndrom von S.A. darauf zurückführen, daß ein autosomal-rezessiv erblicher Strukturdefekt vorliegt. Die nachgewiesenen F-bodies müßten dann als Y-äquivalente autosomale Fluoreszenzen interpretiert werden.

Grundsätzlich ist zu sagen, daß Anomalien der Geschlechtschromosomen weit seltener mit Angiokardiopathien assoziiert sind als solche der Autosomen (-1-).

Wie sich Chromosomenabweichungen auf den Phänotyp auswirken und zum Beispiel zu Mißbildungen führen, ist noch nicht bekannt. Prinzipiell könnte diese Wirkung auf dem Effekt oder dem Aus-

fall einzelner Gene auf den zusätzlich vorhandenen oder fehlenden Chromosomenabschnitten beruhen. Auch ein Zusammenwirken mehrerer Gene oder zahlreicher spezifischer Gene ist möglich.

Es kann sich um die Auswirkung spezieller dort lokalisierter Regulatorgene handeln. Die Menge des Chromosomenmaterials (z.B. Menge und Funktionszustand des Heterochromatins) kann wesentlich sein (-1-).

Alle diese Möglichkeiten haben bisher jedoch lediglich hypothetischen Charakter.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer Untersuchung auf numerische Y-Chromosomenaberrationen bei einer auslesefreien Serie von 366 Neugeborenen referiert. Als Untersuchungsmaterial dienten Fibroblasten aus der Wharton'schen Sulze in der Nabelschnur. Bei der Färbung der Bindegewebszellen mit dem Fluorochrom Atebrin stellten sich die Y-Chromosomen als hell leuchtende "spots" im Fluoreszenzmikroskop dar.

Methodik und Ergebnis dieser Untersuchung auf Y-Chromosomenaberrationen wird ausführlich beschrieben. Es fand sich 1 cyto-genetisch sowie klinisch auffälliger Fall.

In den Fibroblasten eines phänotypisch weiblichen Kindes, das 3 Stunden nach der Geburt verstarb, zeigten sich fluoreszierende "spots", die als Y-Chromosomen interpretiert werden konnten. Die Sektion brachte ein komplexes kardio-vaskulär-genitales Mißbildungssyndrom an den Tag.

Da eine Chromosomenanalyse des Kindes nicht mehr durchgeführt werden konnte, wurde versucht, Y-Chromosomen in postmortalem Gewebe nachzuweisen.

Durchführung und Ergebnis dieser Methode wird referiert, Sektionsbefund des fraglichen Kindes und Schwangerschaftsanamnese der Mutter werden dargelegt, sowie Ergebnis einer Chromosomenanalyse der Eltern. Eine umfangreiche Literaturübersicht gonosomaler Aberrationen wird gegeben.

In der ausführlichen Diskussion wird versucht, die Ätiologie des komplexen Mißbildungssyndroms bei dem verstorbenen Kind zu klären, in der Bemühung, cytogenetische und klinische Befunde zu harmonisieren. Dabei zeigen sich die Grenzen und die limitierte Aussagekraft der beschriebenen cytogenetischen Methoden.

Zur Diskussion standen folgende Möglichkeiten der Erklärung:

1. XY-Karyotyp mit strukturell abnormen Y-Chromosom
2. XO/XY-Mosaik
3. 45/XO-Karyotyp, wobei (wie unter 4.) der fluoreszierende "spot" als autosomales Äquivalent gedeutet werden müßte
4. Autosomal-rezessiv erblicher Chromosomendefekt
5. Kombination von autosomaler und gonosomaler Anomalie.

Eine endgültige und sichere Aussage über die Ätiologie des besprochenen Syndroms kann nicht gemacht werden.

6. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BECKER
Humangenetik - Handbuch in 5 Bänden
Thieme, Stuttgart 1972
2. BORGAONKAR D.S., D.H. HOLLANDER
Quinacrine fluorescence of the human y-chromosome
Nature, Vol. 230, p. 52, (1971)
3. BORGAONKAR D.S., B.M. SROKA, M. FLORES
y to x - translocation in a girl
Lancet, 68-69, (1974)
4. CASPERSSON T., L. ZECH, J.E. MODEST, G.E. FOLEY, U. WAGH,
E. SIMONSSON
Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents
in *Vicia faba* metaphase chromosomes
Exp. Cell Res. 58, 128, (1969)
5. CASPERSSON T., L. ZECH, J.E. MODEST, G.E. FOLEY, U. WAGH,
E. SIMONSSON
DNA-binding fluorochromes for the study of the organisation
of the metaphase nucleus
Exp. Cell Res. 58, 141-152, (1969)
6. CASPERSSON T., L. ZECH, C. JOHANSSON
Differential binding of alkylating fluorochromes in human
chromosomes
Exp. Cell Res. 60, 315-319, (1970)
7. CASPERSSON T., L. ZECH, C. JOHANSSON, J. LINDSTEN, M. HULTEN
Fluorescent staining of heteropycnotic chromosome regions
in human interphase nuclei
Exp. Cell Res. 61, 472, (1970)

8. ECKERD J.M., C. CHALTON MABRY, Abe R. FOSSON, J.D. BLAIR
xo/xy/xyy-mosaicism
Pediatric Research 6, (1972)

9. FERGUSON-SMITH, M.A.
Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis
and the bearing on the pathogenesis of malformations
J. med. Genet. 2, 142-155, (1965)

10. FORD C.E., K.W. JONES, P.E. POLANI, J.C. ALMEIDA, J.H. BRIGGS
A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis
(Turner's Syndrome)
Lancet, 1, 711-713, (1959)

11. GERMAN J.
Abnormalities of human sex chromosomes. A unifying concept in
relation of the gonadal dysgenesis.
Clinical Genetics Vol. 1, No. 1, 15-27, (1970)

12. GREENSHER A., R. GERSH, D. PEAKMAN, A. ROBINSON
Intrauterine diagnosis of fetal sex
Pediatrics, 48, 159-160, (1971)

13. GREENSHER A., R. GERSH, D. PEAKMAN, A. ROBINSON
Screening of newborn infants for abnormalities of the
y-chromosome
Journal of Pediatrics, Vol. 79, No. 2, 305-306, (1971)

14. GREENSHER A., D. PLEKMAN, A. ROBINSON
The screening of newborn infants for y-chromosome abnormali-
ties - Fluorescent staining of umbilical cord cells
Ped. Res. 6, (1972)

15. HELLWEG-FRÜND S., T. KOSKE-WESTPHAL, S. FUCHS-MECKE, E.
PASSARGE
Fluoreszenzmikroskopische Identifizierung von Anomalien des
Y-Chromosoms
Dt. Med. Wschr. 97, 1650-1661, (1972)

16. HIENZ H.A.
yy-syndrome forms
Lancet, 155-156, (1969)
17. JACOBS P.A., J.A. STRONG
A case of human intersexuality having a possible xxy sex
determining mechanism
Nature 183, 302, (1959)
18. JACOBS P.A., M. BRUNTON, M. MELVILLE, R.P. BRITAIN,
W.F. Mc CLEMONT
Aggressive behaviour, mental subnormality and the xyy male
Nature, Vol. 208, No. 5017, 1351-1352, (1965)
19. KHUDR G., K. BENIRSCHKE
Fluorescence of the y-chromosome: a rapid test to determine
fetal sex
Am. J. Obstet. Gynecol., 110, 1091-1095, (1971)
20. KHUDR G., K. BENIRSCHKE
x-y translocation
Am. J. Obstet. Gynecol., 116, 584, (1973)
21. KHUDR G., K. BENIRSCHKE
y-fluorescence in formalin-fixed tissues
Lancet, April 7th, 769, (1973)
22. KOLLMANN D.
Cytogenetische und psychologische Untersuchungen an 257
sozial auffälligen Jugendlichen
Dissertation München 1970
23. LANGMAN J.
Medizinische Embryologie
Thieme, Stuttgart 1970
24. LENZ W.
Medizinische Genetik
Thieme, Stuttgart 1970

25. LENZ W.
Behaviour disorders of children; heredity and environment
from "Malformations tumor and mental defects"
Carlo Erba Foundation 16, Milan 1971
26. LUCAS M., DEWHURST C.J.
y-chromosome fluorescence in phenotypic females
J. of Obstet. and Gynec. Brit. Commonwealth
Vol. 72, 498-503, June 1972
27. MAC LEAN N., D.G. HARNDEN, W. M. COURT BROWN, J. BOND,
D.J. MANTLE
Sex-chromosome abnormalities in newborn babies
Lancet, 286-290, Febr. 8th 1964
28. MAJEWSKI F., L. BIER, R.A. PFEIFFER
Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis des menschlichen
Y-Chromosoms in Interphasekernen durch Acridinderivate
("Atebrin, Acranil")
Klin. Wschr. 49, 814-818
29. MONEY J.
Körperlich-sexuelle Fehlentwicklungen
Rowohlt Hamburg (1969)
30. MOORHEAD P.S., P.C. NOWELL, W.J. MELLMANN, D.M. BATTIPS,
D.A. HUNGERFORD
Chromosome preparations of leucocytes cultured from human
peripheral blood
Exp. Cell Res. 20, 613 (1960)
31. MULDAL S., C.H. OCKEY
The "double male": a new chromosome constitution in Kline-
felter's syndrome
Lancet, 492-493, August 27th, (1960)
32. MURKEN J.D., D. KUNZE
Beitrag zu dem cytogenetischen und klinischen Befunden beim
XYY-Syndrom
Mschr. Kinderheilk. 119, 366-368 (1971)

33. NEU R.L., L.J. GARDNER
Normal y-fluorescent pattern in testicular feminization
Amer. J. of Obstet. and Gynec. Vol. 114, No. 7, 932-933
34. OLESKE J., C. TSAO, T. KUSHNICK
Use of a modified quinacrine fluorochrome in the study
of interphase cells for y-bodies
Exp. Cell Res. 69, 442-444 (1971)
35. OVERZIER C.
Chromosomal bedingter Hypogonadismus
Internist 1, 8-12, (1971)
36. PEARSON P.L., M. BOBROW, C.G. VOSA
Technique for identifying y-chromosomes in human interphase
nuclei
Nature, 226, 78-80 (1970)
37. PELZ L., W. MIELER
Klinische Zytogenetik
Fischer, Stuttgart (1972)
38. PFEIFFER R.A., B. LAMPERTZ, F.K. FRIEDERISZICK, H. DISTEL,
I.H. PAWLOWITZKI, R. NICOLE, K.G. OBER, J. RUCKES
Die nosologische Stellung des XO/XY-Mosaizismus
Archiv f. Gynäkol. 206, 369-410 (1968)
39. POLANI P.E., W.F. HUNTER, B. LENNOX
Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of
the aorta
Lancet, 2, 120-121 (1954)
40. ROOK A., L.Y. HSU, M. GERTNER, K. HIRSCHHORN
Identification to y and x chromosomes in amniotic fluid
cells
Nature, Vol. 230, 53 (1971)
41. SANDBERG A.A., G.F. KOEPF, T. ISHIHARA, T.S. HAUSCHKA
An xxy human male
Lancet, 488-489, August 26th, (1961)

42. SCHADE B.
Chromosomenuntersuchungen an 276 Patienten in psychiatrischen
Anstalten
Dissertation München (1970)
43. SCHWINGER E., E. RAKEBRAND, H.-J. MÜLLER, E.M. BÜHLER,
U. TETTENBORN
y-body in hair roots
Humangenetik 12, 79-80 (1971)
44. SERGOVICH F., G.H. VALENTINE, A.T.L. CHEN, R.A.H. KINCH,
M.S. SMOUT
Chromosome aberrations in 2 159 consecutive newborn babies
New. Engl. J. of Med. Vol. 280, No. 16, 851-854 (1969)
45. SINGH R.P., D.H. CARR
The anatomy and histology of xo-human embryos and fetusses
Anat. Rec., 155, 369-384 (1966)
46. SOHVAL A.R.
Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal dysgenesis
Americ. J. of Med. Vol. 36, 281-292, (1964)
47. STENCHEVER M.A., M.N. MAC INTYRE
A normal xyy man
Lancet, 680, (1969)
48. TJIO J.H., A. LEVAN
The chromosome number of man
Hereditas 42, 1, (1956)
49. TOISTER R.P., W.W. CLEVELAND
Growth and behavioural characteristics of children with
xyy-chromosomes: a longitudinal evaluation
Pediatric Res. 6, (1972)
50. TURNER H.H.
A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and
cubitus valgus
Endocrinology 23, 566-574 (1938)

51. VALENTINE G.H.
Die Chromosomenstörungen
Springer (1968)
52. WIENER S., G. SUTHERLAND
A normal xyy man
Lancet, 1352 (1968)
53. ZEUTHEN E., J. NIELSEN, H. YDE
xyy-males found in general male population
Hereditas 74, 283-290, (1973)

Herrn Privatdozent Dr. med. J. D. M u r k e n
danke ich für die Überlassung des Themas,
Diskussion und Korrektur der Arbeit.

Für die Möglichkeit an der Kinderpoliklinik
promovieren zu dürfen, sei Herrn Prof. Dr. med.
H. S p i e s s gedankt.

Allen Angestellten des genetischen Labors, ins-
besondere Fräulein R. F r a n k e n b e r g e r,
gilt mein besonderer Dank für hilfreiche Rat-
schläge, wohlwollende Unterstützung und Anleitung
bei den praktischen Arbeiten.

L e b e n s l a u f

Am 8. Februar 1948 wurde ich, Wolfgang Piniek, in Nassau/Lahn als Sohn des Verwaltungsangestellten Stefan Piniek und seiner Ehefrau Liselotte geboren.

Nach Besuch von 4 Klassen Volksschule und Übergang auf das Gymnasium in Bad Ems im Jahre 1958, legte ich dort im Oktober 1966 das Abitur ab.

Nach 2-jähriger Militärzeit immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1969 an der Universität München. Dort absolvierte ich nach 2 bzw. 5 Semestern die naturwissenschaftliche bzw. ärztliche Vorprüfung. Nach 7 klinischen Semestern in München beendete ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen im Juli 1975.

